

LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS
VIDAUS LIGŲ KLINIKA

**SERGANČIŲJŲ COVID-19 PNEUMONIJA UŽDEGIMINIŲ
RODIKLIŲ IR RADIOLOGINIŲ POKYČIŲ PRIKLAUSOMYBĖ
NUO LIGOS EIGOS IR SUNKUMO**

BAIGIAMASIS MAGISTRO DARBAS

Medicinos studijų programa

Autorius: Martyna Kravčenkaitė

Mokslinis vadovas: prof. habil. dr. Albinas Naudžiūnas

Kaunas, 2023

TURINYS

SANTRAUKA	3
SUMMARY	4
PADĖKA	5
INTERESŲ KONFLIKTAS.....	5
ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS.....	5
SANTRUMPOS.....	6
SĄVOKOS.....	7
IŠVADAS	8
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	10
1. LITERATŪROS APŽVALGA.....	11
1.1 Koronavirusas ir jo sukeltos ligos simptomai	11
1.2 Pneumonija – apibrėžimas ir diagnostika.....	11
1.3 Klinikinė eiga	12
1.4 Laboratoriniai rodikliai.....	13
1.4.1 C- reaktyvinis baltymas	13
1.4.2 Leukocitai	13
1.5 Radiologiniai tyrimai.....	14
2. TYRIMO METODIKA.....	14
2.1 Tyrimo objektas	14
2.2 Tiriamųjų atranka	15
2.3 Metodai ir tyrimo organizavimas	15
2.4 Duomenų analizės metodai.....	15
3. REZULTATAI	16
3.1 Tiriamųjų charakteristika.....	16
3.2 Klinikinė pneumonijos eiga ir uždegiminiai rodikliai.....	16
3.3 Klinikinė pneumonijos eiga ir radiologiniai pokyčiai	17
3.4 Uždegiminiai rodikliai ir radiologiniai pokyčiai	18
4. REZULTATŲ APTARIMAS.....	20
5. IŠVADOS.....	22
6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	23
7. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	24

SANTRAUKA

Darbo autorius: Martyna Kravčenkaitė

Darbo pavadinimas: Sergančiųjų Covid-19 pneumonija uždegiminių rodiklių ir radiologinių pokyčių priklausomybė nuo ligos eigos ir sunkumo.

Darbo tikslas: Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, uždegiminių rodiklių ir radiologinių pokyčių sąsajas su ligos eiga ir sunkumu.

Darbo uždaviniai: 1. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, uždegiminių rodiklių priklausomybę nuo ligos eigos ir sunkumo. 2. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, radiologinių pokyčių priklausomybę nuo ligos eigos ir sunkumo. 3. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija uždegiminių rodiklių priklausomybę nuo radiologinių pokyčių.

Tyrimo metodika: Atlikta analizė LSMU KL iš 2020-2021 m. stacionarizuotų pacientų ligos istorijų. Klinikinė eiga buvo vertinama naudojant CRB-65 skalę. Kiekybiniai kintamieji aprašomi mediana, minimalia, maksimalia reikšmėmis, kokybiniai – dažniu, procentais. Lyginant kiekybinį kintamąjį tarp 2 nepriklausomų imčių naudotas Mann-Whitney „U“ kriterijus, o ≥ 3 – Kruskal-Wallis kriterijus, kokybinius kintamuosius – Chi-kvadrato kriterijus. Skirtumai statistiškai reikšmingi, kai $p < 0,05$.

Rezultatai: Dalyvavo 50 pacientų. Amžiaus mediana lengvos eigos grupėje – 63,00, sunkios – 77,00, skirtumas reikšmingas, $p = 0,004$. CRB mediana sergant sunkia ligos eiga buvo 162,82, lengva - 67,30, statistiškai reikšminga, $p < 0,001$. LEU mediana lengvos eigos grupėje 10,40, sunkios - 11,15, reikšminga, $p = 0,022$. Lyginant klinikinę eigą su radiologiškai pažeistu plotu, vieną pažeistą skiltį reikšmingai dažniau turėjo pacientai su lengva eiga, atitinkamai 51,9 % ir 17,4 %. Infiltracijos ≥ 2 skilčių statistiškai reikšmingai dažniau su sunkia pneumonija, atitinkamai 39,1 % ir 11,1 % ($p = 0,002$). Vertinant CRB priklausomybę nuo radiologinio pažeidimo ploto, CRB medianos statistiškai reikšmingai skyrėsi visose 4 radiologinių pokyčių grupėse, $p < 0,001$. Atlikus porinius palyginimus, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo stebimi tarp 1 skilties pažeidimo ir ≥ 2 skilčių pažeidimo, 1 skilties ir abipusio pažeidimo, rentgenogramos be pokyčių ir abipusio pažeidimo, atitinkamai: $p = 0,049$, $p = 0,003$, $p = 0,045$. Lyginant LEU reikšmes skirtingose radiologinių pažeidimų grupėse – reikšmingų skirtumų pastebėta nebuvo.

Išvados: 1. CRB ir LEU statistiškai reikšmingai priklauso nuo Covid-19 pneumonijos klinikinės eigos, atitinkamai $p < 0,01$ ir $< 0,05$. 2. Radiologiniai pokyčiai statistiškai reikšmingai priklauso nuo Covid-19 pneumonijos klinikinės eigos, $p = 0,02$. 3. CRB reikšmės statistiškai reikšmingai priklauso nuo radiologinių pokyčių, o LEU – statistiškai reikšmingai nepriklauso, atitinkamai $p < 0,01$ ir $p = 0,257$.

Praktinės rekomendacijos: Covid-19 pneumonijos diagnostika ir klinikinės eigos vertinimas turi būti sudėtinis ir įtraukti tiek klinikinį paciento ištyrimą, tiek laboratorinius tyrimus ir radiologinių pakitimų vertinimą.

SUMMARY

Author: Martyna Kravčenkaitė

Title: The Dependence of Inflammatory Markers and Radiological Changes on the Course and Severity in Patients with Covid-19 Pneumonia.

Aim: To evaluate the dependency of inflammatory indicators and radiological changes with the course and severity of the disease in patients with Covid-19 pneumonia.

Tasks: 1. Evaluate the dependency of inflammatory markers on the course and severity in patients with Covid-19 pneumonia. 2. Evaluate the dependency of radiological changes on the course and severity in patients. 3. Evaluate the dependency of inflammatory markers on radiological changes.

Methods: An analysis was conducted in LSMU KH in 2020-2021. The clinical course was evaluated using the CRB-65 scale. Quantitative variables were described using median, minimum, maximum values, qualitative variables - frequency, percentages. The Mann-Whitney „U“ test was used to compare quantitative variables between 2, and the Kruskal-Wallis test for ≥ 3 samples. The Chi-square test was used for qualitative variables. Differences were considered statistically significant when $p < 0.05$.

Results: 50 patients participated in the study. The age median was 63,00 in the mild course group and 77,00 in the severe, with $p = 0,004$. The CRP median was 162,82 in patients with severe illness and 67,30 in mild group, with $p < 0,001$. The LEU median was 10,40 in the mild group and 11,15 in the severe, with $p = 0,022$. When comparing clinical course with radiological changes, patients in the mild group more frequently had one affected lobe, with percentages of 51,9% and 17,4%, respectively. Infiltrations of ≥ 2 lobes were more common in the severe group, with percentages of 39,1% and 11,1%, respectively ($p = 0,002$). When assessing the dependence of CRP and radiological lesion size, the CRP medians were significantly different in all groups, with $p < 0,001$. In pairwise comparisons, significant differences were observed between 1 lobe and ≥ 2 lobe lesions, 1 lobe and bilateral lesions, and no changes and bilateral lesions, with $p = 0,049$, $p = 0,003$, and $p = 0,045$, respectively. No significant difference in LEU values were observed among different groups of radiological changes.

Conclusions: 1. The CRP and LEU values are significantly associated with the clinical course of Covid-19 pneumonia, with $p < 0,01$ and $p < 0,05$, respectively. 2. Radiological changes are significantly associated with the clinical course, with $p = 0,02$. 3. The CRP is significantly associated with radiological changes, while the LEU values are not significantly associated, with $p < 0,01$ and $p = 0,257$, respectively.

Practical recommendations: The diagnosis and clinical evaluation of Covid-19 pneumonia should be comprehensive and include both a clinical examination, laboratory tests, and evaluation of radiological changes.

PADĖKA

Noriu nuoširdžiai padėkoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninės generaliniam direktoriui prof. habil. dr. Albinui Naudžiūnui už tikslingas pastabas ir pagalbą ruošiant magistro baigiamąjį darbą.

INTERESŲ KONFLIKTAS

Ruošiant šį magistro baigiamąjį darbą autorių interesų konflikto nebuvo.

ETIKOS KOMITETO LEIDIMAS

Leidimą daryti tyrimą išdavė Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centras.

Leidimo numeris: BEC-MF-232

Leidimo išdavimo data: 2023-02-15

SANTRUMPOS

CRB – C reaktyvinis baltymas

BKT – bendras kraujo tyrimas

LEU – leukocitai

LSMU KL – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninė

IVKK – tarptautinis virusų klasifikavimo komitetas

PSO – pasaulio sveikatos organizacija

PSI – pneumonijos sunkumo indeksas

RNR – ribonukleino rūgštis

IL2, IL7, IL10 – interleukinas 2, 7 ir 10

GCSF – granuliocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius

TNF α – tumoro nekrozės faktorius alfa

IP10 – interferono gama indukuojamas baltymas-10

MCP1 – monocitų chemotaktinis baltymas-1

MIP1A – makrofragų uždegiminis baltymas 1 alfa

LSMU BEC – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto bioetikos centras

AKS – arterinis kraujo spaudimas

KD – kvėpavimo dažnis

M – mediana

P – reikšmingumo lygmuo

SĄVOKOS

Pneumonija – plaučių uždegimas.

Bilateralinis – abipusis.

SARS-CoV-2 – koronavirusas, kuris sukelia Covid-19 ligą.

Covid-19 – liga, kurią sukelia SARS-CoV-2 virusas.

Ūminis respiracinio distreso sindromas – ūminis kvėpavimo nepakankamumas.

Jautrumas – rodiklis, kuris apibūdina ligai teigiamų individų proporciją, kuriems buvo teisingais nustatyta diagnozė, taikant tam tikrą diagnostinį metodą.

Specifiškumas – rodiklis, kuris apibūdina individų proporciją, kuriems buvo teisingais diagnozuotas ligos nebuvimas, taikant tam tikrą diagnostinį metodą.

Fagocitozė – nespecifinio imuniteto reakcija, svarbi šalinant iš organizmo yrančius audinius ir ląsteles, organizmo gebėjimas pašalinti mikrobus bei kitus svetimkūnius.

Biožymuo – molekulė, genas ar savybė, kuri natūraliai atsiranda organizme ir pagal kurią galima nustatyti ligą, patologinį/ fiziologinį procesą.

IVADAS

SARS-CoV-2 yra labai užkrečiamas, virulentiškas, žmones užkrečiantis koronavirusas, kuris atsirado 2019 m. gruodžio mėnesį Wuhan mieste, Kinijoje, sukeldamas kvėpavimo takų ligą, pavadintą koronaviruso liga 2019 – Covid-19 [1]. Tiriant pacientų su pneumonija mėginius, buvo atrastas prieš tai neužfiksuotas betakoronavirusas, kuris, priešingai nei MERS-CoV ir SARS-CoV, infekuoja žmones ir yra septintas koronavirusų šeimos narys [2]. Pirmasis pareiškimas PSO apie koronaviruso protrūkį buvo 2019 m. gruodžio 31 d., kitų metų sausio 12 d. virusui buvo suteiktas „2019-nCoV“ pavadinimas [3] ir tik vėliau, dėl savo panašumo į ankstesnįjį SARS-CoV, tarptautinis virusų klasifikavimo komitetas (IVKK), pavadino jį sunkiu ūminiu kvėpavimo sindromo koronavirusu- 2 (SARS-CoV-2) [4]. Nuo SARS-CoV-2 atradimo 2019 metų gruodį, pastarasis išsivystė į daugiau nei 10 viruso atmainų, iš kurių net penkios (Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron) laikomos lengviau ir greičiau perduodamas ir/ar labiau mirtinos nei pirminė Wuhan atmaina [5].

PSO duomenimis, nuo viruso atradimo pradžios iki 2023 m. balandžio 6 dienos visame pasaulyje buvo 762,201,169 patvirtinti Covid-19 ligos atvejai ir 6,893,190 užfiksuotos mirtys. Daugiausia Covid-19 atvejų užfiksuota Europoje, kur skaičiai siekė net 274,874,644 [6]. Pasaulinis mirštamumo nuo Covid-19 ligos rodiklis yra panašiai 1,2% [7].

Tyrimuose teigiama, kad inkubacinis laikotarpis yra vidutiniškai 4-5 dienos, simptomų pradžia yra 11-12 dieną, o 86,3% pacientų iš stacionaro paleidžiami vidutiniškai po 16 dienų hospitalizacijos [8,9]. Ne visi užsikrėtę koronavirusu turi aiškų simptomų pasireiškimą. Yra pažymima, kad yra daug besimptomų atvejų, kurie taip pat gali sėkmingai perduoti virusą ir pratęsti viruso plitimą [10,11].

Pačios dažniausios Covid-19 komplikacijos yra pneumonija, ūminis kvėpavimo distreso sindromas, septinis šokas ir kardiovaskulinės sistemos sutrikimai [12]. Labiausiai paplitusi ligos komplikacija – pneumonija, dažniausiai paliečia vyresnio amžiaus žmones. Visame pasaulyje rizika mirti nuo pneumonijos yra didesnė nei bet kuri kita hospitalizacijos priežastis, tai yra dažniausia sepsio priežastis, o mirčių skaičius nuo pneumonijos yra didesnis nei nuo bet kurios kitos infekcinės ligos [13].

Covid-19 pneumonijos ligos sunkumui ir eigos vertinimui labiausiai naudojamos yra PSI skalė ir CURB-65 balas. Abu šie vertinimo įrankiai puikiai tinka vertinti mirštamumui nuo pneumonijos hospitalizuotiems pacientams [14]. PSI apima demografinius aspektus, gretutines ligas, fizinį ištyrimą, laboratorinius ir radiologinius tyrimų rezultatus. Tuo tarpu CURB-65 yra paprastesnis ir remiasi tik sąmonės būkle (sumišimu), šlapalo koncentracija, kvėpavimo dažniu, sistoliniu/ diastoliniu kraujo spaudimu ir amžiumi (>65 metai) [15].

Diagnostikoje labiausiai naudojami yra CRB, leukocitų kiekis ir radiologiniai pokyčiai. Teigiama, kad padidėjęs CRB kiekis, rentgeno vaizduose matomi pakitimai buvo siejami su Covid-19 pneumonija, o tuo pačiu skubios medicinos pagalbos poreikiu ir mirtimi [16,17]. Tuo pačiu pacientų, kurie išgyveno Covid-19 pneumoniją CRB ir leukocitų kiekiai buvo žymiai žemesni, lyginant su tais, kurių ligos eiga buvo labai sunki ar kurie mirė [18,19]. Todėl vertinant kraujo tyrimus, dažniausi laboratoriniai radiniai yra normalus/aukštas leukocitų skaičius su padidėjusiu CRB [20].

Visgi svarbiausias veiksnys Covid-19 pneumonijos atvejais yra žmogaus imuninė sistema ir imuninis atsakas į patogeną – virusą. Šie aspektai vaidina kritinę rolę, koks bus ligos sunkumas, kadangi nedelsiant yra infekuojamos apatinių kvėpavimo takų ląstelės, kas lemia labai greitą vietinį imuninį atsaką ir pažeidimą [21]. Būtent todėl tiksli ir efektyvi diagnostika yra kritiškai svarbi identifikuojant sergančius individus, monitoruojant infekcijos eigą, jos sunkumą, priimant sprendimus dėl gydymo skyrimo ir limituojant viruso plitimą [22].

Šiuo tiriamojo darbo tikslas ir yra įvertinti, kokios yra Covid-19 pneumonijos klinikinės eigos ir sunkumo sąsajos su kraujo uždegiminiais rodikliais ir radiologiniais pokyčiais Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno ligoninėje 2020-2021 metais ir gautus rezultatus palyginti su pastarųjų metų mokslinė literatūra, tokiu būdu patvirtinant šiuos diagnostikos ir predikcinius metodus, kaip validžius Covid-19 pneumonijos diagnostikos ir gydymo klinikinėje praktikoje.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas: Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, uždegiminių rodiklių ir radiologinių pokyčių sąsajas su ligos eiga ir sunkumu.

Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, uždegiminių rodiklių priklausomybę nuo ligos eigos ir sunkumo.
2. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija, radiologinių pokyčių priklausomybę nuo ligos eigos ir sunkumo.
3. Įvertinti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija uždegiminių rodiklių priklausomybę nuo radiologinių pokyčių.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1 Koronavirusas ir jo sukeltos ligos simptomai

Koronavirusas – nesegmentuotas, su apvalkalu, vienagrandis, teigiamas RNR virusas, kuris elektroninėje mikroskopijoje dažosi neigiamai [23]. Pasak PSO, liga, kurią sukelia Koronavirusas oficialiai vadinama Koronaviruso liga (Covid-19), o pats virusas – SARS-CoV-2 (ang. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) arba sunkus ūminis kvėpavimo sindromas – koronavirusas – 2 [24]. Pavadintas SARS-CoV, nes karščiuojantiems pacientams prasidėdavo ūmus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, kuris pasireikšdavo apatinių kvėpavimo takų infekcijos simptomais – kosuliu ir dusuliu [23]. Koronavirusai turi ilgiausią RNR genomą iš visų RNR virusų šeimų. Visą genomo seką sudaro 29,903 nukleotidai, o būtent SARS-CoV-2 virusas yra glaudžiai susietas su šikšnosparnių koronavirusais dėl net 79% sutampančių nukleotidų sekos [25]. Virusų kapsidės proteinai, ypač baltymas S, turi labai svarbią rolę viruso patekimui į ląstelę bei jo augimui ir dauginimuisi [26]. Šie RNR virusai yra plačiai paplitę žmonių, kitų žinduolių bei paukščių gali sukelti įvairių sistemų, tokių kaip kvėpavimo, enterinės, hepatinės, neurologinės pažeidimas ir ligas [27]. Autoriai teigia, kad Covid-19 virusas gali paveikti labai įvairias sistemas ir sukelti skirtingus organizmo atsakus. Tai stipriai paveikia neurologiją, įskaitant ir centrinę, ir periferinę sistemas, tiesioginės invazijos būdu arba per imuninės sistemos atsako sukeltą pažeidimą [28]. Pacientai, sergantys SARS-CoV, dažniausiai pasižymi trifaze ligos eiga. Klinikiniai simptomai varijuoja nuo asimptominių atvejų iki ūminio respiracinio distreso sindromo ir įvairių organų disfunkcijos. Dažniausi simptomai yra karščiavimas, jį lydintis neproduktyvus kosulys, gerklės, galvos skausmas, raumenų skausmas, nuovargis ir bendras negalavimas. Dusulys dažniausiai atsiranda tik 7-14 dieną [20,27]. Covid-19 liga neretai progresuoja į pneumoniją, kvėpavimo nepakankamumą ir mirtį. Šis progresavimas yra susietas su ekstremaliu citokinų (IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, and TNF α) kiekio padidėjimu, vadinamuoju „citokinų lietuimi“ [29].

1.2 Pneumonija – apibrėžimas ir diagnostika

Pasak PSO, pneumonija yra ūmi kvėpavimo sistemos infekcinė liga, kurią dažniausiai sukelia virusai arba bakterijos. Sveikos plaučių alveolės kvėpuojant užsipildo oru, tačiau pneumonija sergančio žmogaus alveolės yra pilnos pūlių ir skysčio, kas apsunkina kvėpavimą, šis pasidaro skausmingas, taip pat yra limituojamas deguonies patekimą į organizmą [30]. Pneumonija yra viena dažniausių rimtų infekcinių ligų, sudaranti beveik 1% visų medicininių atvejų, reikalaujančių medicinos personalo

pagalbos, o jos simptomai ir ligos eiga labai priklauso tiek nuo sukėlėjo, tiek nuo žmogaus organizmo atsako [31,32]. Pneumonijos diagnostika yra sudėtinga ir kompleksinė. Tik anamnezės ir fizinio ištyrimo neužtenka, kad galėtume atskirti pneumoniją nuo kitų kvėpavimo takų ligų, nes šie duomenys yra per mažai jautrūs ir specifiški [33]. Efektyvi diagnostika apima klinikinių simptomų pasireiškimo vertinimą, laboratorinių rezultatų interpretaciją ir radiologinius pokyčius, ypač tiesinėje plaučių rentgenogramoje. Tyrimai rodo, kad prie fizinio ištyrimo ir laboratorinių tyrimų rezultatų pridėjus radiologinį pneumonijos patvirtinimą, buvo stebimas nežymus pneumonijos dažnio sumažėjimas įvairiose tiriamųjų grupėse [34]. SARS-CoV-2 sukelta pneumonija išskirtinai pasižymi tuo, kad dažniausiai pažeidžiamas yra plaučių intersticinis audinys, kuris supa alveoles, kraujagysles, kvėpavimo takus. Taip pat būdingas bilateralinis pažeidimas, kurio metu patologiniai pakitimai stebimi abiejuose plaučiuose vienu metu [35].

1.3 Klinikinė eiga

Pasak daugelio tarptautinių gairių, plačiausiai naudojamas skalės pneumonijos sunkumui ir mirtingumui nuo pneumonijos nustatyti yra PSI (Pneumonia Severity Index), CURB-65 balas ir CRB-65 – supaprastinta CURB-65 versija [36]. Lyginant PSI ir CURB-65 skales, buvo pastebėta, kad jos abi turi vienodą jautrumą mirtingumo nuo pneumonijos rizikai nustatyti, tačiau CURB-65 yra labiau specifiška prognozuojant sunkios pneumonijos atvejus. Taip pat, CURB-65 balo skaičiavimui reikia tik 5 klinikinių ir laboratorinių kriterijų, lyginant su PSI-20, kas apsunkina ir prailgina vertinimo procesą klinikinėje praktikoje [37]. CURB-65 skalės, kuri buvo pristatyta Britų krūtinės ląstos draugijos, balui apskaičiuoti reikia penkių vertinimo kriterijų, tokių kaip: sumišimas, šlapalo koncentracija >7 mmol/l, kvėpavimo dažnis >30 k/min, žemas sistolinis (<90 mmHg) arba diastolinis (<60 mmHg) spaudimas, amžius >65 metai [15]. Autoriai teigia, kad tyrimuose matomas labai nežymus skirtumas tarp CURB-65 ir CRB-65 skalių jautrumo ir specifiskumo vertinant rizikas, todėl klinikinėje praktikoje yra patariama naudoti CRB-65 dėl jos supaprastinto skaičiavimo, ypač tais atvejais, kai nežinoma šlapalo koncentracija, kai nenorima laukti laboratorinių tyrimų atsakymų bei esant sunkioms būklėms, nes tai leidžia priimti greitesnius sprendimus dėl hospitalizacijos ir gydymo [38–40]. Naujausiuose tyrimuose buvo aptarta ir kita skalė – A-DROP, kuri buvo įvardinta kaip tiksliausias prognostinis klinikinis įrankis mirčių nuo Covid-19 pneumonijos rizikai nustatyti. Ši patobulinta ir modifikuota CURB-65 versija buvo tiksliausia tiriant hospitalizuotus Covid-19 pneumonijos atvejus, tačiau klinikinėje praktikoje, A-DROP, kaip ir CURB-65 yra naudojamos rečiau nei CRB-65 dėl savo praktiškumo ir mažesnio dedamųjų skaičiaus, vertinant rezultatus [41].

1.4 Laboratoriniai rodikliai

1.4.1 C- reaktyvinis baltymas

C- reaktyvinis baltymas yra homopentamerinis ūmios fazės uždegiminis baltymas, kuris buvo atrastas dar 1930 m. Tillet ir Francis, tyrinėjant pacientų, sergančių ūmia Pneumokokine infekcija, serumus [42]. Didžioji dalis C- reaktyvinio baltymo yra sintetinama kepenų hepatocituose, tačiau taip pat jį gamina lygiųjų raumenų ląstelės, makrofagai, riebalų ląstelės, limfocitai, endotelio ląstelės [43]. Daug atliktų tyrimų rodo, kad CRB vaidina ypač svarbų vaidmenį uždegiminiuose procesuose ir organizmo atsake į uždegimą. CRB yra sintetinamas kaip atsakas į tokių uždegiminių citokinų kaip interleukinas- 1, interleukinas- 6, tumoro nekrozės faktorius (TNF), sekreciją. Šie prouždegiminiai citokinai didina CRB koncentraciją ir palaiko jau vykstantį uždegiminį procesą [44]. Tokiu būdu CRB ir toliau aktyvina komplemento kelius, inicijuoja fagocitozę, skatina apoptozę [43]. C- reaktyvinis baltymas yra dažnai klinikinėje praktikoje naudojamas biožymuo uždegiminių organizmo procesų diagnostikoje bei diferencijuojant virusines ir bakterines infekcijas [45], nes yra gerai prieinamas, tikslus ir santykinai pigus laboratorinis tyrimas, lyginant su kitomis priemonėmis ūmių uždegiminių būklių, infekcinių ligų diagnostikoje [46]. Paskutinių metų šaltiniuose teigiama, kad CRB yra atpažįstamas net kaip nepriklausomas žymuo ir predikcinis rodiklis miokardo infarkto, insulto ir staigių mirčių nuo kitų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų atvejais [47], nes buvo glaudžiai susietas su aterosklerozės vystymusi bei vienu iš pažeidimo veiksmų ūminio miokardo infarkto klinikiniais atvejais [48]. CRB plačiai naudojamas ir siejamas su pneumonijos diagnostika klinikinėje praktikoje. CRB < 20 mg/l leidžia paneigti pneumonijos diagnozę nepriklausomai nuo klinikinių požymių ir simptomų, o priešingai, didelės CRB koncentracijos, >100 mg/l, žymiai padidina pneumonijos tikimybę ir indikuoja apie potencialiai reikalingą antibiotikų terapiją [49]. Buvo pastebėta, jog besimptomiai Covid-19 pacientai dažniausiai turi normalias C- reaktyvinio baltymo koncentracijas, lyginant su lengva ir sunkia ligos forma, kur CRB buvo aukščiausias [50]. Kiti šaltiniai taip pat pateikia duomenis, kad pacientai, kurie mirė nuo Covid-19 infekcijos turėjo 10 kartų didesnes CRB reikšmes, nei tie, kurie išgyveno. Teigiama, kad kuo sunkesnius simptomus jautė pacientai, tuo didesnės buvo jų C- reaktyvinio baltymo reikšmės kraujo serume [51].

1.4.2 Leukocitai

Leukocitai – imuninės sistemos kraujo ląstelės, dalyvaujančios organizmo imuniniame atsake į traumą ar patogeną [52]. Kalifornijos universiteto duomenimis, nepriklausomai nuo šiek tiek

svyruojančių normalių rezultatų vertinimo kriterijų skirtingose laboratorijose, normalus skaičius leukocitų yra nuo 4,5 iki 11,0 x 10⁹/l. Leukopenija (<4,5 x 10⁹/l) gali rodyti kaulų čiulpų deficitą ar nepakankamumą, autoimunines ligas, kepenų, blužnies ligas, virusines ar labai sunkias bakterines infekcijas. Priešingai, leukocitozė (>11,0 x 10⁹/l) – gali pasireikšti po splenektomijos, bakterinių infekcijų atvejais, esant uždegiminėms ligoms, tokioms kaip reumatoidinis artritas ar alerginės reakcijos, leukemija [53]. Tačiau kituose tyrimuose, kuriuose buvo tirtas leukocitų skaičius pacientų, sergančių virusine, bakterine ar mišria pneumonija, didelių skirtumų leukocitų skaičiuje pastebėta nebuvo [54]. Covid-19 pneumonijos atveju šaltiniuose teigiama, kad leukocitozė būdinga daugiausia tik vyresnio amžiaus karščiuojantiems pacientams su gretutinėmis chroninėmis ligomis, tokiomis kaip cukrinis diabetas, vėžys, metaboliniai sindromai. Tuo pačiu, padidėjusį leukocitų skaičių turintys pacientai pasižymėjo stipresniu organizmo uždegiminiu atsaku, o tai lėmė kritinių būklių išsivystymą ir didelį mirtingumą [55].

1.5 Radiologiniai tyrimai

Rentgenas – tyrimo metodas, kurio metu rentgeno spindulių pagalba išgaunami kaulinių struktūrų bei organų audinių vaizdai. Tai dažniausiai naudojama diagnostinė priemonė plaučių ligų diagnostikoje, jų eigos ir gydymo efektyvumo vertinime, nes yra pigi ir lengvai prieinama. Rentgeno spindulių gebėjimas prasiskverbti pro kūną leidžia atvaizduoti vidines struktūras neinvaziniu būdu [56,57]. Būtent pirminėje Covid-19 diagnostikoje rentgeno vertė yra labai limituota, jautrumas tesiekia 69 %, tačiau jis yra labai naudingas pažengusiose ligos formose, kuomet diagnozuojama Covid-19 sukelta pneumonija, todėl Ro yra labai naudingas atliekant jau hospitalizuotų ir sunkiai sergančių pacientų vertinimą, gydymo taktikos parinkimą ir gydymo veiksmingumo sekimą [58,59]. Teigiama, kad patologinius pokyčius tiesinėje plaučių rentgenogramoje buvo galima pastebėti 69% pacientų, prieš jų hospitalizaciją ir net 80% jau hospitalizuotų pacientų. Tai leidžia daryti išvadą, ir pritaria kitiems autoriams, kad plaučių rentgenograma yra žymiai specifiškesnė ir jautresnė pažengusių pneumonijų atvejais, kurių dažnis siekia 5-22% pacientų [8,60], lyginant su ligos pradžia ir rentgeno naudojimu kaip diagnostine pneumonijos priemone [61].

2. TYRIMO METODIKA

2.1 Tyrimo objektas

I LSMU Kauno ligoninės pulmonologijos, infekcinių ligų, vidaus ligų diagnostikos skyrius dėl Covid-19 pneumonijos stacionarizuotų pacientų ligos istorijos. Duomenys retrospektyviai imti iš šių skyrių duombazės, 2020-21 m. laikotarpio.

2.2 Tiriamųjų atranka

Iš viso tyrimo imtį sudarė 50 pacientų, kurie buvo stacionarizuoti ir gydyti dėl Covid-19 pneumonijos nuo 2020.01.01 iki 2021.12.31 LSMU Kauno ligoninės pulmonologijos, infekcinių ligų, vidaus ligų diagnostikos skyriuose. Neįtraukti pacientai, jaunesni nei 18 metų bei tie, kuriems nustatyta kitos kilmės pneumonija.

2.3 Metodai ir tyrimo organizavimas

Gavus LSMU BEC leidimą BEC-MF-232 buvo atliktas tyrimas, kurio metu buvo atlikta retrospektyvi duomenų analizė LSMU Kauno ligoninės pulmonologijos, infekcinių ligų, vidaus ligų diagnostikos skyriuose. Iš 2020.01.01 - 2021.12.31 laikotarpio ligos istorijų, buvo renkami demografiniai duomenys, bendra klinikinė būklė (AKS, KD, sumišimas) lojadienių skaičius, laboratorinių, uždegiminių rodiklių (CRB ir LEU) reikšmės, krūtinės ląstos rentgeno nuotraukų atsakymai – aprašymai. Pastarieji rodikliai buvo analizuojami ir lyginami tarpusavyje, ieškant tarpusavio sąsajų. Pacientų klinikinė eiga buvo vertinama naudojant CRB-65 skalę, kur pagal surinktų balų skaičių, pacientai buvo skirstomi į dvi grupes: lengva ligos eiga (0 balų) ir sunki ligos eiga (1 arba daugiau balų).

2.4 Duomenų analizės metodai

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant IBM SPSS Statistics 29 programinį paketą. Kiekybiniai kintamieji aprašomi mediana, minimalia bei maksimalia reikšmėmis (nes analizuojamos mažos imtys), kokybiniai – dažniu bei procentais. Lyginant kiekybinį kintamąjį tarp dviejų nepriklausomų imčių naudotas neparametrinis Mann-Whitney U kriterijus, o trijų ir daugiau nepriklausomų imčių palyginimui – neparametrinis Kruskal-Wallis kriterijus (atlikti poriniai palyginimai (angl. *post-hoc analysis*)). Kokybinių kintamųjų analizei pasirinktas Chi-kvadrato kriterijus. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kaip $p < 0,05$ (p – reikšmingumo lygmuo; $p = 0,05$).

3. REZULTATAI

3.1 Tiriamųjų charakteristika

Tyrime dalyvavo 50 LSMU Kauno ligoninės pacientų: 23 moterys (46 %) ir 27 vyrai (54 %) nuo 32 iki 92 metų. Amžiaus vidurkis buvo 67,82, mediana 69,00 (kvartiliai 55,75 – 81,00). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp moterų ir vyrų, sergančių lengva arba sunkia pneumonijos forma, nebuvo, $p=0,419$.

Lengva ligos eiga sirgo 27 pacientai (54 %), sunkia – 23 (45 %). Amžiaus vidurkis tarp sergančiųjų lengva ligos eiga buvo 61,59, mediana 63,00, sunkia pneumonija – vidurkis 75,13, mediana 77,00. Amžiaus medianų skirtumas tarp pacientų su lengvos ir sunkios eigos pneumonija buvo statistiškai reikšmingas, $p=0,004$.

Vidutiniškai pacientai buvo stacionarizuoti 7,04 lovardienius, mediana 7,00. Lengva pneumonija sergančių pacientų lovardienų vidurkis buvo 5,85, mediana 6,00, sunkia – vidurkis 8,43, mediana 9,00. Lovardienų skaičius statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp sergančių lengvos ir sunkios eigos pneumonija, $p<0,005$. Rezultatai pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Amžiaus ir lovardienų mediana ir reikšmingumas pagal ligos eigą

Charakteristika	Lengva eiga	Sunki eiga	p
Amžius, m	63,00	75,13	$=0,004$
Lovardienų skaičius, m	6,00	9,00	$<0,005$

m- mediana, p- reikšmingumo lygmuo.

3.2 Klinikinė pneumonijos eiga ir uždegiminiai rodikliai

Buvo apskaičiuotos uždegiminių laboratorinių rodiklių – CRB ir LEU statistinės reikšmės sergant pneumonija bei rodiklių pasiskirstymas lengvos ir sunkios pneumonijos eigos grupėse.

CRB reikšmės sergant pneumonija svyravo nuo 8,50 iki 309,00, vidurkis 126,50, mediana 97,85 (64,23 – 177,08). LEU koncentracijos buvo nuo 6,61 iki 30,28, vidurkis 12,06, mediana 10,60 (9,76 – 12,52). Rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Uždegiminių rodiklių – CRB ir LEU statistinės reikšmės sergant pneumonija

	CRB	LEU
--	-----	-----

Vidurkis	126,50 (64,23 – 177,08)	12,06 (9,76 – 12,52)
Mediana	97,85	10,60
Minimali reikšmė	8,50	6,61
Maksimali reikšmė	309,00	30,28

Taip pat buvo lyginamos CRB ir LEU medianos tarp lengva ir sunkia pneumonijos eiga sergančių pacientų grupių taikant neparametrinį Mann-Whitney U kriterijų, kadangi ligos eigos grupės laikomos mažomis imtimis.

CRB mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė sunkia ligos eiga sergančių pacientų grupėje, lyginat su lengva ligos eiga sergančių pacientų grupe, atitinkamai 162,82 ir 67,30, $p < 0,001$.

Tarp sergančiųjų sunkia pneumonijos forma LEU mediana taip pat buvo statistiškai reikšmingai didesnė, nei lengvos pneumonijos eigos grupėje, atitinkamai 11,15 ir 10,40, $p = 0,022$, t.y. $p < 0,05$. Duomenys pateikiami 3 lentelėje.

3 lentelė. CRB ir LEU medianos pagal pneumonijos ligos eigą

Uždegiminis rodiklis	Statistinis rodiklis	Lengva eiga	Sunki eiga	p
CRB	Mediana	67,30	162,82	$<0,01$
	Minimali reikšmė	8,50	69,00	
	Maksimali reikšmė	309,00	302,50	
LEU	Mediana	10,40	11,15	$<0,05$
	Minimali reikšmė	6,61	9,01	
	Maksimali reikšmė	20,00	30,28	

p – reikšmingumo lygmuo.

3.3 Klinikinė pneumonijos eiga ir radiologiniai pokyčiai

Buvo analizuoti pacientų, sergančių Covid-19 pneumonija rentgeno nuotraukų aprašymai. Pacientai ir jų rentgenogramų pakitimai buvo suskirstyti į 4 grupes: rentgenograma be radiologinių pakitimų, pakitimai 1 skiltyje, pakitimai 2 arba daugiau skilčių, bilateraliniai pakitimai. Esant kokybiniams kintamiesiems, buvo taikomas Chi-kvadrato kriterijus.

Iš 50 tirtų pacientų 7 rentgenogramos buvo be radiologinių infiltracijos požymių (14 %), 1 skilties pažeidimas – 18 (36 %), 2 ar daugiau skilčių pažeidimas 12 atvejų (24 %), abipusis – 13 pacientų (26 %).

Lyginant lengvos ir sunkios eigos grupes su radiologiškai pažeistu plotu, vieną pažeistą skiltį statistiškai reikšmingai dažniau turėjo pacientai, kurie priklauso lengvos ligos eigos grupei, lyginant su pacientais, kurie turėjo sunkią ligos formą, atitinkamai 51,9 % ir 17,4 %. Tuo tarpu infiltracijos 2 ar daugiau skilčių buvo statistiškai reikšmingai dažniau stebimos pas pacientus, kurie yra sunkios pneumonijos eigos grupėje lyginant su lengvos eigos grupe, atitinkamai 39,1 % ir 11,1 % ($p=0,002$). Rezultatai pateikti 4 lentelėje.

4 lentelė. Radiologinių pokyčių pasiskirstymas pagal pneumonijos eigos sunkumą, n (proc.)

Infiltracijos plotas	Lengva eiga	Sunki eiga	Viso atvejų, sergant pneumonija	p
Be pakitimų	6 (22,2 %)	1 (4,3 %)	7 (14 %)	0,002
1 skiltis	14 (51,9 %)	4 (17,4 %)	18 (36 %)	
2 ar daugiau skiltys	3 (11,1 %)	9 (39,1 %)	12 (24 %)	
Bilateralinis	4 (14,8 %)	9 (39,1 %)	13 (26 %)	

n – pacientų skaičius, proc. – procentai, p – reikšmingumo lygmuo.

3.4 Uždegiminiai rodikliai ir radiologiniai pokyčiai

Buvo analizuojama CRB priklausomybė nuo radiologinių pažeidimų apimtys. Esant 4 radiologinių pokyčių grupės ir mažoms imtims buvo taikomas neparametrinis Kruskal-Wallis kriterijus. Pirmoje grupėje, kurioje radiologiniuose vaizduose nebuvo stebėta jokių infiltracinių pokyčių, CRB mediana buvo 69,00, vienos skilties pažeidimų atveju – 67,59, dviejų ar daugiau skilčių – 131,84, bilateralinės pneumonijos pacientams – 200,20. CRB medianos statistiškai reikšmingai skyrėsi 4 skirtingose radiologinių pokyčių grupėse, $p<0,001$. Rezultatai pateikiami 5 lentelėje.

5 lentelė. CRB priklausomybė nuo infiltracijos ploto rentgenogramose

	Statistinis rodiklis	Infiltracijos plotas				p
		Be pakitimų	1 skiltis	2 ar daugiau skilčių	Bilateralinis	
CRB	Mediana	69,00	67,59	131,84	200,20	<0,001
	Minimali reikšmė	8,50	10,25	72,57	40,50	
	Maksimali reikšmė	309,00	245,67	302,50	299,90	

p – reikšmingumo lygmuo.

Atlikus porinius palyginimus tarp atskirų radiologinių pakitimų grupių, statistiškai reikšmingi skirtumai buvo stebimi tarp 1 skilties pažeidimo ir 2 ar daugiau skilčių pažeidimo, 1 skilties ir abipusio pažeidimo, rentgenogramos be pokyčių ir abipusio pažeidimo, atitinkamai: $p=0,049$, $p=0,003$, $p=0,045$. Rezultatai pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. CRB ir radiologinių pokyčių palyginimas atskirose grupėse

Lyginamos radiologinių pokyčių grupės	p
1 skilties pažeidimas ir rentgenograma be pakitimų	1,000
1 skilties pažeidimas ir 2 ar daugiau skilčių pažeidimas	0,049
1 skilties pažeidimas ir bilateralinis pažeidimas	0,003
Rentgenograma be pokyčių ir 2 ar daugiau skilčių pažeidimas	0,247
Rentgenograma be pokyčių ir bilateralinis pažeidimas	0,045
2 ar daugiau skilčių pažeidimas ir bilateralinis pažeidimas	1,000

p – reikšmingumo lygmuo.

Taip pat buvo lyginamas LEU skaičius tose pačiose 4 radiologinių pokyčių grupėse. LEU mediana pacientų, kurių plaučių rentgenogramos buvo pokyčių – 9,90, 1 skilties pažeidimo grupėje – 10,48, tarp pacientų su 2 ar daugiau skilčių pažeidimu – 10,53, bilateralinės pažaidos atvejais 11,15. Šie medianų skirtumai nebuvo statistiškai reikšmingi – LEU reikšmės statistiškai nepriklauso nuo infiltracinių pokyčių apimtys. Gauti rezultatai pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. LEU ir radiologinių pokyčių palyginimas atskirose grupėse

	Statistinis rodiklis	Infiltracijos plotas				p
		Be pakitimų	1 skiltis	2 ar daugiau skilčių	Bilateralinis	
LEU	Mediana	9,90	10,48	10,53	11,15	0,257
	Minimali reikšmė	8,70	7,04	8,53	6,61	
	Maksimali reikšmė	17,73	20,00	23,93	30,28	

p – reikšmingumo lygmuo.

4. REZULTATŲ APITARIMAS

Vienas iš pagrindinių pneumonijos rizikos veiksnių yra amžius. Vyresnis amžius ilgina ne tik hospitalizacijos, lovodienų skaičių, bet yra siejamas su sunkiomis pneumonijos formomis ir lemia didesnę mirštamumą [13,62]. Paskutiniojo dešimtmečio duomenimis, sergančiųjų pneumonija amžiaus mediana svyruoja nuo 68 iki 80 metų [63,64]. Remiantis šiais duomenimis ir lyginant amžiaus medianą su mūsų tiriamųjų pacientų, rezultatai buvo gauti panašūs – 69,00, kas leidžia daryti išvadą ir pritarti, kad amžius gali būti laikomas kaip vienas iš rizikos veiksnių Covid-19 pneumonijai išsivystyti.

Analizuotoje literatūroje teigiama, kad pacientai su padidėjusiu CRB (>10 mg/l), turi net keturis kartus didesnę riziką blogesnėms ligos išeitims ir sunkesnei ligos eigai [65–68]. Tyrime, kuriame buvo tiriamas CRB koncentracijos pacientų su žymiai pablogėjusia ligos eiga, buvo nustatyta, kad medianų skirtumas tarp sunkios ir lengvos eigos pacientų buvo statistiškai reikšmingas ir jų reikšmės atitinkamai buvo 43,80 ir 12,10 [69]. Patvirtinančius rezultatus gavome ir mūsų atliktame tyrime. Sunkia klinicine Covid-19 pneumonijos forma sergantys pacientai turėjo statistiškai reikšmingai didesnes CRB koncentracijas lyginant su lengva pneumonijos forma (atitinkamai 162,82 ir 67,30, $p=0,039$), o tai reiškia, kad sunkėjant ligos eigai atitinkamai didėjo ir CRB reikšmės.

Kitame tyrime, kuriame buvo surinkti net 450 Covid-19 pneumonija sergantys pacientai yra teigiama, kad padidėjęs leukocitų skaičius buvo beveik visais atvejais, o jų reikšmės statistiškai reikšmingai didesnės buvo sunkių pneumonijų metu [70,71]. Tokius rezultatus gavome ir mūsų tyrimo metu. Tarp sergančiųjų sunkia pneumonijos forma LEU mediana buvo statistiškai reikšmingai didesnė, nei lengvos pneumonijos eigos grupėje, atitinkamai 11,15 ir 10,40, $p=0,022$, t.y. $<0,05$, sunkėjant pneumonijai LEU reikšmės atitinkamai didėja.

Literatūroje taip pat yra aprašomos plaučių infiltracinių pakitimų apimtys rentgeno nuotraukose sąsajos su ligos eiga ir sunkumu [72]. Analizuojant 761 pacientų rentgeno nuotraukas ir stebint infiltracinių pakitimų priklausomybę nuo ligos eigos buvo pastebėta, kad sunkesnių pacientų rentgenogramose pakitimai apima didesnę plotą, nei lengva eiga sergančių pacientų [73]. Mūsų tyrime taip pat buvo gauti rezultatai, kurie antrina šiems autoriams, jog radiologinių pokyčių apimtis priklauso nuo Covid-19 ligos eigos ir sunkesni pacientai, dažniausiai turės didesnę pažaidą plaučiuose ir infiltracija apims didesnę plotą, lyginant su lengvesne ligos forma ($p=0,002$).

Uždegiminiai rodikliai ir radiologiniai pokyčiai buvo lyginami ir tarpusavyje. Tyrimuose pastebima, kad dažnu atveju, aukšti uždegiminiai rodikliai yra siejami su rimtais ir plačiais pažeidimais plaučių rentgenogramose, tačiau to negalima laikyti taisykle ir tiesiogine priklausomybe [74]. Mūsų tyrime taip pat galime pastebėti dvejopus rezultatus. CRB turėjo statistiškai reikšmingus skirtumus tarp radiologinių pažeidimų grupių ir buvo pastebėta, kad esant didesnėms CRB reikšmėms, infiltraciniai

pažeidimai dažniausiai užėmė didesnę plaučių plotą, $p < 0,001$. Lyginant atskiras grupes ir atliekant porinius lyginimus, pastebėjome, kad statistiškai reikšmingus skirtumus galime matyti tarp šių radiologinių pakitimų grupių: 1 skilties pažeidimo ir 2 ar daugiau skilčių pažeidimo, 1 skilties ir abipusio pažeidimo, rentgenogramos be pokyčių ir abipusio pažeidimo, atitinkamai: $p = 0,049$, $p = 0,003$, $p = 0,045$. Analizuojant LEU priklausomybę nuo radiologinių pakitimų, tokių pat rezultatų negavome ir skirtumas tarp LEU kiekio medianų skirtingose infiltracinių pokyčių grupėse nebuvo statistiškai reikšmingas. Tai leidžia daryti išvadą, kad vertinant Covid-19 pneumonijos sunkumą būtina atsižvelgti ir į kliniką bei ligos eigą, kadangi rentgeno vertinimas yra labai subjektyvus rodiklis, kuris priklauso nuo daugelio veiksnių.

5. IŠVADOS

1. Uždegiminiai rodikliai (CRB ir LEU) statistiškai reikšmingai priklauso nuo Covid-19 pneumonijos klinikinės eigos ir sunkumo, atitinkamai $p < 0,01$ ir $p < 0,05$. Sunkios Covid-19 pneumonijos eigos grupėje tiek CRB, tiek LEU reikšmės buvo statistiškai reikšmingai didesnės, lyginant su lengvos pneumonijos eigos grupe – sunkėjant ligos eigai tirtų uždegiminių rodiklių reikšmės didėja.
2. Radiologiniai pokyčiai, pažeidimo plotas statistiškai reikšmingai priklauso nuo Covid-19 pneumonijos klinikinės eigos ir sunkumo, $p = 0,02$. Sunkios pneumonijos eigos grupės pacientai turėjo statistiškai reikšmingai didesnę pažeidimo ir infiltracinių pakitimų plotą, lyginant su lengvos pneumonijos eigos grupe – sunkėjant ligos eigai radiologinių pažeidimų plotas didėja.
3. CRB reikšmės statistiškai reikšmingai priklauso nuo radiologinių pokyčių, pažeidimo ploto, o LEU – statistiškai reikšmingai nepriklauso, atitinkamai $p < 0,01$ ir $p = 0,257$. Radiologiškai didesnio plaučių pažeidimo grupėse CRB reikšmės buvo didesnės – didėjant radiologinio pažeidimo plotui, atitinkamai statistiškai reikšmingai didėja ir CRB reikšmės.

6. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Covid-19 pneumonijos diagnostika ir klinikinės eigos bei sunkumo vertinimas turi būti sudėtinis ir įtraukti tiek klinikinį paciento ištyrimą, tiek laboratorinius tyrimus, tiek radiologinių pakitimų vertinimą. Tikslus ištyrimas ir visų dedamųjų interpretavimas leis laiku nustatyti ligos diagnozę ir prognozuoti ligos eigą, kas sudarys sąlygas greitesniems sprendimams, tikslingo bei efektyvaus gydymo parinkimui bei ligos plitimo sustabdymui.

7. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. da Silva SJR, do Nascimento JCF, Mendes RPG, Guarines KM, da Silva CTA, da Silva PG, et al. Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *ACS Infect Dis.* 2022 Apr;8(9):1758–814.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr;382(8):727–33.
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 1. 2020 Jan.
4. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536–44.
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2023 Apr.
6. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2023 Apr.
7. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(5):533–4.
8. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr;382(18):1708–20.
9. Raman R, Patel KJ, Ranjan K. COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules.* 2021 Apr;11(7):993.
10. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr;323(14):1406.
11. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *New England Journal of Medicine.* 2020 Apr;382(10):970–1.
12. Mallah SI, Ghorab OK, Al-Salmi S, Abdellatif OS, Tharmaratnam T, Iskandar MA, et al. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2021 Apr;20(1):35.
13. Quinton LJ, Walkey AJ, Mizgerd JP. Integrative Physiology of Pneumonia. *Physiol Rev.* 2018 Apr;98(3):1417–64.
14. Yamazaki R, Nishiyama O, Yoshikawa K, Saeki S, Sano H, Iwanaga T, et al. Comparison of CURB-65, PSI, and qSOFA for predicting pneumonia mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sci Rep.* 2021 Apr;11(1):3880.
15. Lim WS. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003 Apr;58(5):377–82.
16. Tan HY, Yeo M, Tay XY, Fung M, Kumar R, Ooi ST, et al. Predictive performance of emergency department-specific variables on COVID-19 pneumonia. *Singapore Med J.* 2022;63(12):715.

17. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Apr;71(16):2174–9.
18. Ali AM, Rostam HM, Fatah MH, Noori CM, Ali KM, Tawfeeq HM. Serum troponin, D-dimer, and CRP level in severe coronavirus (COVID-19) patients. *Immun Inflamm Dis*. 2022 Apr;10(3).
19. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH, et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2021 Apr;41:110–9.
20. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020 Apr;87(4):281–6.
21. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the Immune System. *Physiol Res*. 2020 Apr;379–88.
22. Ciotti M, Benedetti F, Zella D, Angeletti S, Ciccozzi M, Bernardini S. SARS-CoV-2 Infection and the COVID-19 Pandemic Emergency: The Importance of Diagnostic Methods. *Chemotherapy*. 2021;66(1–2):17–23.
23. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. *Am J Clin Pathol*. 2020 Apr;153(4):420–1.
24. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. 2023 Apr.
25. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009 Apr;7(6):439–50.
26. Mathewson AC, Bishop A, Yao Y, Kemp F, Ren J, Chen H, et al. Interaction of severe acute respiratory syndrome-coronavirus and NL63 coronavirus spike proteins with angiotensin converting enzyme-2. *Journal of General Virology*. 2008 Apr;89(11):2741–5.
27. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus Pathogenesis. 2011. p. 85–164.
28. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Apr;23(1):14.
29. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10223):507–13.
30. World Health Organization. Pneumonia. 2019.
31. Brown JS. Community-acquired pneumonia. *Clinical Medicine*. 2012 Apr;12(6):538–43.
32. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Apr;200(7):e45–67.
33. J P Metlay. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *PubMed*. 1997.

34. Wise RA, Bafadhel M, Crim C, Criner GJ, Day NC, Halpin DMG, et al. Discordant diagnostic criteria for pneumonia in COPD trials: a review. *European Respiratory Review*. 2021 Apr;30(162):210124.
35. Cleveland Clinic. COVID Pneumonia. 2022.
36. Bradley J, Sbaih N, Chandler TR, Furmanek S, Ramirez JA, Cavallazzi R. Pneumonia Severity Index and CURB-65 Score Are Good Predictors of Mortality in Hospitalized Patients With SARS-CoV-2 Community-Acquired Pneumonia. *Chest*. 2022 Apr;161(4):927–36.
37. James D Chalmers. Severity assessment tools for predicting mortality in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. Systematic review and meta-analysis. *BMJ Journals*. 2010 Feb 5;65(10).
38. Nuevo-Ortega P, Reina-Artacho C, Dominguez-Moreno F, Becerra-Muñoz VM, Ruiz-Del-Fresno L, Esteche-Foncea MA, et al. Prognosis of COVID-19 pneumonia can be early predicted combining Age-adjusted Charlson Comorbidity Index, CRB score and baseline oxygen saturation. *Sci Rep*. 2022 Apr;12(1):2367.
39. Bauer TT, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Welte T. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2006 Apr;260(1):93–101.
40. Su Y, Tu G wei, Ju M jie, Yu S ji, Zheng J li, Ma G guang, et al. Comparison of CRB-65 and quick sepsis-related organ failure assessment for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020 Apr;81(4):647–79.
41. Fan G, Tu C, Zhou F, Liu Z, Wang Y, Song B, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *European Respiratory Journal*. 2020 Apr;56(3):2002113.
42. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non- protein somatic fraction of pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*. 1930 Apr;52(4):561–71.
43. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol*. 2018 Apr;9.
44. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *Journal of Clinical Investigation*. 2003 Apr;111(12):1805–12.
45. Levinson T, Wasserman A. C-Reactive Protein Velocity (CRPv) as a New Biomarker for the Early Detection of Acute Infection/Inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr;23(15):8100.
46. Verbakel JY, Lee JJ, Goyder C, Tan PS, Ananthakumar T, Turner PJ, et al. Impact of point-of-care C reactive protein in ambulatory care: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Apr;9(1):e025036.
47. Jimenez R V, Szalai AJ. Therapeutic Lowering of C-Reactive Protein. *Front Immunol*. 2021 Apr;11.
48. Volanakis J. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 2001 Apr;38(2–3):189–97.

49. Groeneveld GH, van 't Wout JW, Aarts NJ, van Rooden CJ, Verheij TJM, Cobbaert CM, et al. Prediction model for pneumonia in primary care patients with an acute respiratory tract infection: role of symptoms, signs, and biomarkers. *BMC Infect Dis*. 2019 Apr;19(1):976.
50. Pérez-García N, García-González J, Requena-Mullor M, Rodríguez-Maresca MÁ, Alarcón-Rodríguez R. Comparison of Analytical Values D-Dimer, Glucose, Ferritin and C-Reactive Protein of Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr;19(9):5354.
51. Pink I, Raupach D, Fuge J, Vonberg RP, Hoepfer MM, Welte T, et al. C-reactive protein and procalcitonin for antimicrobial stewardship in COVID-19. *Infection*. 2021 Apr;49(5):935–43.
52. Tigner A, Ibrahim SA, Murray I. Histology, White Blood Cell. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
53. University of California San Francisco. WBC count. Ucsfhealth.org. 2019.
54. Bello S, Mincholé E, Fandos S, Lasier AB, Ruiz MA, Simon AL, et al. Inflammatory response in mixed viral-bacterial community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2014 Apr;14(1):123.
55. Zhao K, Li R, Wu X, Zhao Y, Wang T, Zheng Z, et al. Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2020 Apr;39(12):2279–87.
56. Agrawal T, Choudhary P. Segmentation and classification on chest radiography: a systematic survey. *Vis Comput*. 2023 Apr;39(3):875–913.
57. Ou X, Chen X, Xu X, Xie L, Chen X, Hong Z, et al. Recent Development in X-Ray Imaging Technology: Future and Challenges. *Research*. 2021 Apr;2021.
58. Rousan LA, Elobeid E, Karrar M, Khader Y. Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2020 Apr;20(1):245.
59. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlino B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol*. 2020 Apr;131:109217.
60. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Apr;395(10239):1763–70.
61. Stefanidis K, Konstantelou E, Yusuf GT, Oikonomou A, Tavernaraki K, Karakitsos D, et al. Radiological, epidemiological and clinical patterns of pulmonary viral infections. *Eur J Radiol*. 2021 Apr;136:109548.
62. Henig O, Kaye KS. Bacterial Pneumonia in Older Adults. *Infectious Disease Clinics*. 2017 Dec 1; 31(4):689-713.
63. Hespanhol V, Barbara C. Pneumonia mortality, comorbidities matter? *Pulmonology*. 2020 May; 26(3):123-9.
64. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, Arnold FW, Kelley R, Mattingly WA, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Jul 28;65(11):1806-12.

65. Malik P, Patel U, Metha D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence- Based Medicine*. 2020 Sep 15.
66. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Jul 1;96:467-74.
67. Pepys MB. C-reactive protein predicts outcome in COVID-19: is it also a therapeutic target? *European Heart Journal*. 2021 Mar 29;2280–3.
68. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 May 23.
69. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infectious Diseases*. 2020 May 1;7(5).
70. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020 Jun 5;57(6):1-11.
71. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, et al. The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight*. 2020 May 21;5(10).
72. Martínez Redondo J, Comas Rodriguez C, Pujol Salud J, Crespo Pons M, Garcia Serrano C, Ortega Bravo M, et al. Higher Accuracy of Lung Ultrasound over Chest X-ray for Early Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Mar 27;18(7):3481.
73. Nava-Muñoz A, Gomez-Pena S, Fuentes-Ferrer ME, Cabeza B, Victoria A, Bustos A. COVID-19 pneumonia: Relationship between initial chest X-rays and laboratory findings. *Radiologia*. 2021 Nov 1;63(6):484-94.
74. Baratella E, Crivelli P, Marrocchio C, Bozzato AM, Vito AD, Madeddu G, et al. Severity of lung involvement on chest X-rays in SARS-coronavirus-2 infected patients as a possible tool to predict clinical progression: an observational retrospective analysis of the relationship between radiological, clinical, and laboratory data. *Jornal Brasileira De Pneumologia E Tililogia*. 2020;46(5):e20200226.